

F1

## (12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
7. November 2002 (07.11.2002)(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 02/087557 A1**(51) Internationale Patentklassifikation<sup>2</sup>: A61K 31/004. (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04867

(22) Internationales Anmelde datum:  
30. April 2001 (30.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 20 605.4 26. April 2001 (26.04.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).



(71) Anmelder und

(72) Erfinder: SANGSTER ECKMILLER, Marion  
[US/DE]; Kasten Strasse 22, 41468 Neuss (DE).(74) Anschrift: LENZING, Andreas; Münsterstrasse 248,  
40470 Düsseldorf (DE).

## Veröffentlichung:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**WO 02/087557 A1**

(54) Title: METHOD FOR TREATING RETINA OR PHOTORECEPTOR DEGENERATION

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON RETINA- ODER PHOTOREZEPTOR-DEGENERATION

(57) Abstract: The invention relates to the use of a sugar for producing a preparation containing sugar for treating degenerative illnesses of the photoreceptors of vertebrates, particularly humans. The invention enables a medicament which is easy to handle and stable to be made available for the first time.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung eines Zuckers zur Herstellung einer zuckerhaltigen Zubereitung zur Behandlung von degenerativen Erkrankungen der Photorezeptoren von Vertebraten, insbesondere des Menschen. Hierdurch wird erstmals ein Medikament mit guter Handhabbarkeit und Stabilität verfügbar gemacht.

**Verfahren zur Behandlung von Retina- oder Photorezeptor-Degeneration**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Verwendung eines Stoffes zur Behandlung von Retina- oder Photorezeptor-Degeneration des Auges oder anderer Sinneszellen bei Vertebraten, insbesondere beim Menschen.

Aus dem Artikel "Neuroprotectants in Honghua: Glucose attenuates retinal ischemic damage"; Romano et. al.; Investigative Ophthalmology & Visual Science, January 1993, Vol. 34, no. 1 ist bekannt, dass Glucose die Folgen einer retinalen Ischämie, also einer mangelhaften Blut- bzw. Sauerstoffversorgung der Retina, mildern kann. Bei der retinalen Ischämie handelt es sich um eine Krankheit mit einer anderen Ursache als bei den mit der vorliegenden Erfindung zu behandelnden Krankheiten, die auf eine Degeneration der Photorezeptoren zurückzuführen

sind, und die auch dann auftreten, wenn die Sauerstoffversorgung der Retina ungestört ist.

Ein Verfahren zur Behandlung von Krankheiten, die auf einer Degeneration der Photorezeptoren oder anderer Sinneszellen z.B. im Corti'schen Organ oder im Vestibularorgan selbst beruhen, sowie von erworbenen Sinneszellenschädigungen ist aus der DE-19718826 A1 bekannt. Dort wird zur Behandlung beispielsweise von Makuladegeneration und Retinitis pigmentosa unter anderem vorgeschlagen, subretinal oder intravitreal Substanzen zu applizieren, die den die Photorezeptoren umgebenden Extrazellulärraum beeinflussen. Zu den Substanzen zählt neben Guanosintriphosphat (GTP) auch Adenosintriphosphat (ATP), welches ein Energielieferant ist.

Für die praktische tägliche Anwendung durch Patienten erscheint die Lagerung und Handhabung von ATP allerdings zu schwierig zu sein. Die Haltbarkeit von ATP oder ATP-haltigen Medikamenten ist unter alltäglichen Bedingungen nur begrenzt. Schließlich sind derartige Medikamente relativ kostspielig. Die zu behandelnden Krankheiten umfassen:

- Makuladegeneration oder -dystrophie;
- Retinitis pigmentosa;
- Ushers Syndrom
- Stäbchen/Zapfendegenerationen oder -dystrophien
- Zapfen/Stäbchendegenerationen oder -dystrophien
- Stargardt-Erkrankung
- Muster-Dystrophie
- Fundus flavimaculatus
- Sorbys Fundusdystrophie
- Punctus albinopunctatus
- Refsum's Krankheit,

- Choroideremia,
- Bardet-Biedl-Syndrom
- Lebers congenital amaurosis.

Weiter können erworbene Degenerationen von Sinneszellen oder von den Sinneszellen benachbarten Epithelzellen, Gliazellen oder Stützzellen beim Menschen folgendes umfassen:

- Nachtblindheit nach Behandlung mit Vincristin oder Vinblastin,
- Folgen einer Behandlung mit Thioridazin, Chloroquine, Chinin oder anderen ototoxischen Stoffen,
- Folgen einer Behandlung nach einer Netzhautablösung,
- Folgen einer Retinainfektion,
- Folgen eines Mangels von physiologischer Sinnesreizung,
- Folgen von altersbedingter Sinneszelledegeneration,
- Folgen von unphysiologischer Schallbelastung,
- Folgen von unphysiologischer Kopfbeschleunigungsbelastung.

Es ist deshalb Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Verwendung eines Stoffes zur Behandlung der genannten Erkrankungen anzugeben, bei der eine Substanz zu Anwendung kommt, die eine einfachere Handhabung und Anwendung sowie eine bessere Haltbarkeit als ATP aufweist.

Diese Aufgabe wird von einer Verwendung mit den Merkmalen des Anspruchs 1 gelöst.

Weil ein Zucker (Monosaccharid, Disaccharid oder Polysaccharid), insbesondere intraokular applizierte Glucose, zur Verwendung kommt, wird den Photorezeptorzellen in ihrer unmittelbaren Umgebung eine Energiequelle zur Verfügung gestellt, die einen

Energiemangel der Photorezeptoren abmildern oder aufheben kann. Der Energiemangel ist mittelbar oder unmittelbar für die Degeneration von Photorezeptorzellen verantwortlich. Der Zucker kann alleiniger Wirkstoff sein oder in einer Wirkstoffkombination eingesetzt werden.

Vorzugsweise wird D-Glucose appliziert.

Die Zubereitung kann flüssig oder als Feststoff, letzterer beispielsweise in Form von implantierten Pellets, appliziert werden. Eine bei flüssigen Zubereitungen zur Anwendung kommende Konzentration der Glucose liegt vorzugsweise im Bereich von 10 millimolarer D-Glucoselösung, bei der die Glucose in einer geeigneten Trägerlösung enthalten ist. Die Applikation erfolgt bevorzugt subretinal oder intravitreal.

Mit der intraokularen Applikation von Glucose wird die bei Degenerationskrankheiten der Photorezeptoren, insbesondere bei Retinitis pigmentosa und Makuladegeneration, gestörte Energiebilanz der Photorezeptoren wieder hergestellt. Die Degeneration der Photorezeptoren kann auf diese Weise verlangsamt oder gestoppt werden. Eine bereits eingetretene Degeneration kann durch die Applikation von Glucose auch abgemildert werden.

Es kann auch vorgesehen sein, Lactose, Fructose, Saccharose oder Glykogen zu verwenden. Die intraokulare Applikation kann auch über ein am oder im Auge angeordnetes Wirkstoffdepot erfolgen.

Im folgenden wird zunächst der wahrscheinliche zellbiologische Grund für den zusätzlichen Energiebedarf

der Photorezeptoren dargelegt und dann die Wirkungsweise der Glucose im Bereich der Photorezeptoren erläutert.

Die Photorezeptorzellen von Säugetieren, also auch diejenigen des Menschen, sprechen an, wenn Licht von den Pigmentmolekülen in den Außensegmenten absorbiert wird, was eine Reihe von biochemischen Reaktionen auslöst. Diese biochemischen Reaktionen werden Phototransduktion genannt. Ohne weitere Lichteinwirkung stoppen diese Reaktionen nach einer gewissen Zeit, und die Außensegmente kehren in ihren Ursprungszustand, den dunkel adaptierten Zustand, zurück, so dass sie wieder Licht absorbieren können.

Photorezeptoren können über einen sehr großen Bereich der Umgebungshelligkeit arbeiten, weil sie sich an ein gegebenes Helligkeitsniveau anpassen können.

Wahrscheinlich erfolgt die Anpassung der Lichtempfindlichkeit über die Änderung der Calciumkonzentration im Zytoplasma der Außensegmente. Außerdem wird die Größe der Impulsantwort auf einwirkendes Licht angepasst, beispielsweise über die kontrollierte und angepasste Veränderung eines Verstärkungsfaktors, der das Signal pro absorbiertem Photon angibt. Der Verstärkungsfaktor ist bei niedrigem Helligkeitsniveau hoch; bei großer Helligkeit ist der Verstärkungsfaktor niedrig.

Die Retina von Vertebraten kann auf sehr geringe Helligkeiten ansprechen, wie sie beispielsweise in der Nacht bei Mondschein vorliegen. Hierbei werden die sehr empfindlichen stäbchenförmigen Photorezeptoren benutzt. Bei großer Umgebungshelligkeit (Sonnenschein) werden zapfenförmige Photorezeptoren benutzt. In einem kleinen

Bereich mittlerer Helligkeit, die etwa der Dämmerung entspricht, werden sowohl Stäbchen als auch Zapfen verwendet. In der natürlichen Welt vor der Einführung der künstlichen Beleuchtung erfolgte also das Nachtsehen über die empfindlicheren Stäbchen, während das Sehen bei Tag von den Zapfen geleistet wird, während die Stäbchen sich im lichtadaptierten Zustand befinden und hinsichtlich ihrer Lichtempfindlichkeit in der Sättigung sind.

Viele der Proteine, deren Gendefekte beim Menschen eine Degeneration der Photorezeptoren bewirken, sind Proteine, die in den Außensegmenten der Photorezeptoren vorkommen und die an der Phototransduktion teilnehmen. Deshalb ist anzunehmen, dass diese Proteine eine Rolle für den Verstärkungsfaktor der Phototransduktion spielen oder von diesem Verstärkungsfaktor beeinflusst werden.

Stäbchen sind weitaus empfindlicher bezüglich Degenerationserscheinungen als Zapfen. Bei vielen Erkrankungen der menschlichen Retina geht die Degeneration der Stäbchen einer Degeneration der Zapfen voran.

Alle oder nahezu alle dieser biochemischen Reaktionen (Phototransduktion, Adaption an Helligkeitsniveaus) benötigen Energie. Der Energiebedarf verschiedener Reaktionen ist jedoch unterschiedlich groß.

Im Rahmen der Evolution wurden Mechanismen entwickelt, um einen unnötigen Energieverbrauch zu vermeiden. So wird in vielen, wenn nicht in allen Retinas von Säugetieren zur Vermeidung eines unnötigen Energieverbrauchs während der etwa 12 Stunden des täglichen Tageslichts ein spezieller Mechanismus verwendet, um die Außensegmente der Stäbchen von den ersten Schritten der Phototransduktion (der

Lichtabsorption durch Rhodopsin) von den späteren Schritten der Phototransduktion abzukoppeln. Dieser Mechanismus bewirkt vermutlich, dass der Verstärkungsfaktor der Außensegmente der Stäbchen bei null gehalten wird. Im Endeffekt "wissen" die Stäbchen, dass sie für ca. 12 Stunden nicht benötigt werden, so dass sie während dieser Zeit nicht kontinuierlich unnötige Energie verbrauchen müssen, um die lichtinduzierten Reaktionen zu stoppen. Diese unnötige Energie würde dazu verwendet werden, dass die Stäbchen versuchen, eine Dunkeladaptation zu erreichen, falls das Tageslicht ausfällt, was bis auf Sonnenfinsternisse nicht vorkommt.

Die Außensegmente der Photorezeptoren haben ein Zytoskelett, das auf stützenden Mikrotubuli basiert (kleinen, länglichen, festen intrazellulären Strukturen), an denen bestimmte Proteinmoleküle innerhalb der Membranen durch faserartige Verbindungen befestigt sind. Aufgrund der biochemischen Identität vieler dieser Proteine, die in den Zytoskelettsystemen angeordnet sind, sind diese zumindest teilweise die intrazellulären Orte, an denen die Steuerung und Regelung des Verstärkungsfaktors der Außensegmente der Zapfen- und Stäbchen-Photorezeptoren erfolgt und wo folglich der Entkopplungsmechanismus der Stäbchenaußensegmente auftritt.

Die Außensegmente aller Stäbchen und Zapfen haben ein solches Mikrotubuli enthaltendes Zytoskelettsystem (das Axonem des Ziliens), das in beiden Zelltypen sehr ähnlich ist und an der Steuerung und Regelung des Verstärkungsfaktors der Außensegmente beteiligt ist. Die Außensegmente der Stäbchen haben jedoch bei manchen

Retinas, beispielsweise bei Menschen und bei Amphibien, ein zusätzliches Zytoskelettsystem an ihren mehrfachen Einschnürungen, das von dem Zytoskelettsystem des Ziliums getrennt ist und sich von diesem unterscheidet. Dieses stäbchenspezifische Zytoskelettsystem an den mehrfachen Einschnürungen der Stäbchenaußensegmente in der Retina des Menschen ist wahrscheinlich der Ort des für die Stäbchen spezifischen Mechanismus für die Entkopplung der Phototransduktion der Stäbchen während des Tageslichts, um eine Energieunterversorgung zu vermeiden. Viele menschliche Photorezeptordegenerationen beruhen auf einem Defekt dieser Zytoskelettsysteme.

Die Degeneration der stäbchenförmigen Photorezeptoren, die mit einem Versagen der für die Stäbchen spezifischen Zytoskelettsysteme einhergeht, beruht auf der Unfähigkeit der Stäbchen, in den lichtunempfindlichen Zustand (Verstärkungsfaktor nahe null) überzugehen oder in diesem Zustand zu verbleiben. Da der energiesparende Zustand nicht erreicht wird, wird Energie im Übermaß benötigt, die im ansonsten ungestörten System nicht zur Verfügung steht. Der dadurch entstehende Energiemangel ist schließlich die unmittelbare Ursache für den am Stäbchen-Photorezeptor entstehenden Schaden. In ähnlicher Weise ist das Zytoskelett des Ziliums an der Regelung des Verstärkungsfaktors in Stäbchen und Zapfen beteiligt, so dass ein Gendefekt in diesem System zu einem fehlerhaften Mechanismus und ebenfalls erhöhtem Energiebedarf führen kann.

Deshalb bewirkt die Zufuhr von Energie zu der Retina von Säugetieren, insbesondere des Menschen, genauer gesagt, zu den Photorezeptoren der menschlichen Retina, eine Verhinderung oder Abmilderung der Degeneration der

Photorezeptoren. Auf diese Weise kann schließlich eine Erblindung aufgrund dieser Degenerationserscheinungen verhindert oder zumindest wesentlich verzögert werden.

Die erfindungsgemäße Verwendung von Glucose zur intrakulären Applikation bringt gegenüber den bekannten Verfahren ein großes Maß an praktischer Handhabbarkeit. Die Glucose ist ein bekanntes, biochemisch stabiles und preiswertes Medikament, dessen Handhabung unkompliziert ist und das auch hinsichtlich Lagerung und Transport sehr unempfindlich ist. Diese Vorteile sind ein wichtiges Kriterium für den Erfolg einer kontinuierlich erforderlichen Behandlung, die ohne großen apparativen Aufwand und ohne aufwendige Schulung von medizinischem Personal durchgeführt werden soll.

Die Glucose ist gegenüber den anderen bekannten Stoffen auch einfach und zuverlässig in implantierbaren Applikations- und Dosierungssystemen einzusetzen. Die gleichen Vorteile ergeben sich, wenn eine auf Glukose basierende Zubereitung zur Behandlung von ererbten oder erworbenen Sinneszellendegenerationen im Innenohr, im Corti'schen Organ oder im Vestibularorgan zur Anwendung kommt.

Schließlich besteht ein großer Vorteil der Glucose darin, dass es sich um einen ausgezeichnet physiologisch verträglichen Stoff handelt, der auch in der natürlichen extrazellulären Umgebung der Photorezeptoren und anderer Sinneszellen vorkommt.

**P a t e n t a n s p r ü c h e**

1. Verwendung eines Zuckers zur Herstellung einer zuckerhaltigen Zubereitung zur Behandlung von Degenerativen Erkrankungen der Photorezeptoren und anderer Sinneszellen von Vertebraten, insbesondere des Menschen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass der Zucker D-Glukose ist.
3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass die Behandlung durch intraokulare, insbesondere intravitreale oder subretinale Applikation oder extraokulare Applikation der Zubereitung als Flüssigkeit erfolgt.
4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, dass die Behandlung durch intraokulare, insbesondere intravitreale oder subretinale Applikation oder extraokulare Applikation der Zubereitung als Feststoff erfolgt.

5. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zubereitung Glucose in einer Konzentration von 5 mmolar bis 20 mmolar, insbesondere 10 mmolar aufweist.
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, dass die zu behandelnde Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe, die folgende Erkrankungen umfasst:
  - Makuladegeneration oder -dystrophie;
  - Retinitis pigmentosa;
  - Ushers Syndrom
  - Stäbchen/Zapfendegenerationen oder -dystrophien
  - Zapfen/Stäbchendegenerationen oder -dystrophien
  - Stargardt-Erkrankung
  - Muster-Dystrophie
  - Fundus flavimaculatus
  - Sorbys Fundusdystrophie
  - Punctus albinopunctatus
  - Refsum's Krankheit,
  - Choroideremia,
  - Bardet-Biedl-Syndrom
  - Lebers congenital amaurosis
7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die erworbenen Degenerationen von Sinneszellen oder von den Sinneszellen benachbarten Epithelzellen, Gliazellen oder Stützzellen beim Menschen folgendes umfassen:
  - Nachtblindheit nach Behandlung mit Vincristin oder Vinblastin,
  - Folgen einer Behandlung mit Thioridazin,

Chloroquine, Chinin oder anderen ototoxischen Stoffen,  
- Folgen einer Behandlung nach einer Netzhautablösung,  
- Folgen einer Retinainfektion,  
- Folgen eines Mangels von physiologischer Sinnesreizung,  
- Folgen von altersbedingter Sinneszelldegeneration,  
- Folgen von unphysiologischer Schallbelastung,  
- Folgen von unphysiologischer Kopfbeschleunigungsbelastung.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

b Application No  
PCT/EP 01/04867A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/7004 A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 628 314 A (SENJU PHARMACEUTICAL) 14 December 1994 (1994-12-14) claims 1-3 page 2, line 46-52 ---	1-5
X	FR 2 734 159 A (NICOLAS FRANÇOIS MICHEL) 22 November 1996 (1996-11-22) claims 1,3 page 1, line 20-33 ---	1,3,4,6
X	EP 0 799 615 A (TAISHO PHARMACEUTICAL) 8 October 1997 (1997-10-08) claims 1,3 page 2, line 9-12 --- -/-	1-3,5,7

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*C\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date, but not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 March 2002

Date of mailing of the international search report

18/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 ego NL  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 01/04867

## C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	C.ROMANO E.A.: "Intravitreal injection of glucose protects against ischemic degeneration of retinal neurons" SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, vol. 17, no. 1-2, 1991, page 1078 XP001064541 page 1078, paragraph 425.3	1-3,6,7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/EP 01/04867

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 628314	A	14-12-1994	AU 675304 B2 AU 6337294 A CA 2125056 A1 EP 0628314 A1 JP 7048262 A KR 143509 B1	30-01-1997 08-12-1994 05-12-1994 14-12-1994 21-02-1995 15-07-1998
FR 2734159	A	22-11-1996	FR 2734159 A1	22-11-1996
EP 799615	A	08-10-1997	AT 202930 T AU 695322 B2 AU 4189696 A DE 69521717 D1 DE 69521717 T2 EP 0799615 A1 US 5945121 A CA 2205863 A1 CN 1170364 A WO 9619211 A1	15-07-2001 13-08-1998 10-07-1996 16-08-2001 31-10-2001 08-10-1997 31-08-1999 27-06-1996 14-01-1998 27-06-1996

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

I nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 01/04867

A. KLASSEIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 A61K31/7004 A61P27/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGEGEHENDE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 628 314 A (SENJU PHARMACEUTICAL) 14. Dezember 1994 (1994-12-14) Ansprüche 1-3 Seite 2, Zeile 46-52 ---	1-5
X	FR 2 734 159 A (NICOLAS FRANÇOIS MICHEL) 22. November 1996 (1996-11-22) Ansprüche 1,3 Seite 1, Zeile 20-33 ---	1,3,4,6
X	EP 0 799 615 A (TAISHO PHARMACEUTICAL) 8. Oktober 1997 (1997-10-08) Ansprüche 1,3 Seite 2, Zeile 9-12 ---	1-3,5,7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Sonderre Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

“A” Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht besonders bedeutsam anzusehen ist

“E” ältestes Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht wurde

“L” Veröffentlichung, die gezeigt ist, dass ein Prioritätsanspruch zwischentart erschienen zu ist, oder durch die das Veröffentlichungsdatum eines anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt wurde, soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie auf einer anderen Veröffentlichung)

“O” Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

“P” Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist

“T” Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht konkurriert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zum zugrundeliegenden Prinzip oder der zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

“X” Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung, nicht als neu oder auf andere Weise als der Erfinder erarbeitet worden sein

“Y” Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

“\*” Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27. März 2002

18/04/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentamt 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epn nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Peeters, J

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

I    nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 01/04867

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	C.ROMANO E.A.: "Intravitreal injection of glucose protects against ischemic degeneration of retinal neurons" SOCIETY FOR NEUROSCIENCE ABSTRACTS, Bd. 17, Nr. 1-2, 1991, Seite 1078 XP001064541 Seite 1078, Absatz 425.3 -----	1-3,6,7

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröftterter, die zur selben Patientfamilie gehörenInternationales Aktenzeichen  
EUR/EP 01/04867

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 628314	A	14-12-1994	AU	675304 B2		30-01-1997
			AU	6337294 A		08-12-1994
			CA	2125056 A1		05-12-1994
			EP	0628314 A1		14-12-1994
			JP	7048262 A		21-02-1995
			KR	143509 B1		15-07-1998
FR 2734159	A	22-11-1996	FR	2734159 A1		22-11-1996
EP 799615	A	08-10-1997	AT	202930 T		15-07-2001
			AU	695322 B2		13-08-1998
			AU	4189696 A		10-07-1996
			DE	69521717 D1		16-08-2001
			DE	69521717 T2		31-10-2001
			EP	0799615 A1		08-10-1997
			US	5945121 A		31-08-1999
			CA	2205863 A1		27-06-1996
			CN	1170364 A		14-01-1998
			WO	9619211 A1		27-06-1996

